

明 細 書

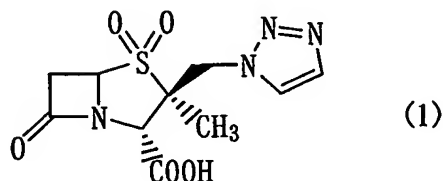
ペナム結晶及びその製造法

技 術 分 野

本発明は、ペナム結晶及びその製造法に関する。

5 背 景 技 術

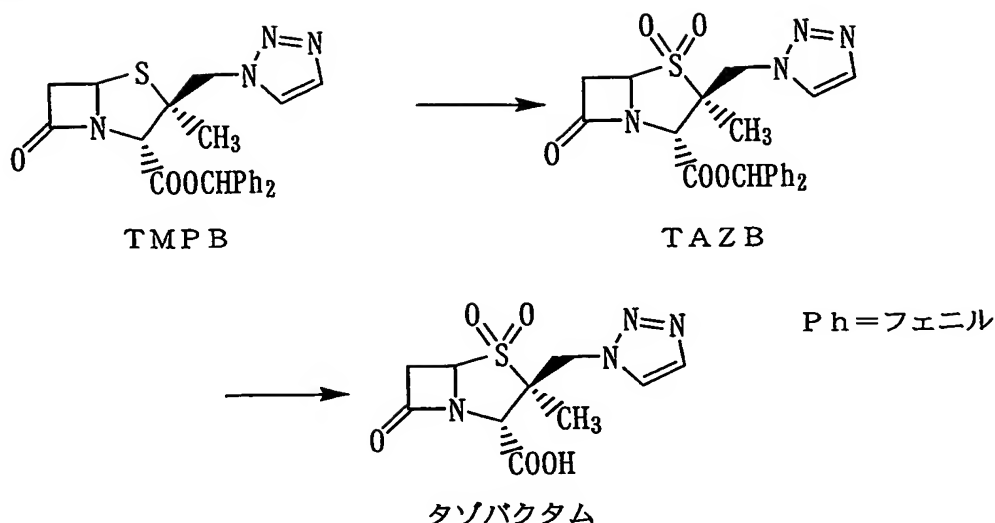
式 (1) :



上記式 (1) で表されるタゾバクタムは、抗菌活性が極めて弱いために、
 タゾバクタム単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出する
 10 β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、 β -ラクタマーゼの活性を阻害する
 作用を有している。このため、タゾバクタムは、 β -ラクタマーゼによって
 不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、 β -ラクタマーゼ産生菌に対
 して該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる（酒井克治、最
 新抗生物質要覧、第10版、第113頁）。

15 下記反応式に示すように、タゾバクタムは、2 α -メチルー2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベン
 ズヒドリルエステル（以下「TMPB」という場合がある）を酸化し、次い
 で得られる2 α -メチルー2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸1, 1-ジオキシドベンズヒドリルエス
 20 テル（以下「TAZB」という場合がある）を脱エステル化反応することにより、製造される。それ故、TMPBはタゾバクタムの合成中間体及びTAZBの前駆体として有用である。

反応式：



5 TMP Bは、その分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール基を有することから、油状又はアモルファスのTMP Bは不安定であり、TMP Bの分解、変質等を受け易い。そのために、安定なTMP B結晶を取り出す試みがなされてきた（WO第02/14325号公報）。

WO第02/14325号公報に記載の方法は、TMP Bを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステルで希釈し、次に希釈液をヘキサン等の溶媒と混合することにより結晶を製造する方法である。

10 しかしながら、WO第02/14325号公報に記載されている方法では、反応によりTMP Bと同時に生成してくる副生成物からTMP Bを分離する効率が低い。そのため、高純度のTMP B結晶を得るには、多量のTMP Bが母液中に残存するのが避けられず、その結果、TMP B結晶の収率が低下する。

15 発 明 の 開 示

本発明の一つの目的は、高純度のTMP Bを高い収率で製造する方法を提供することである。

20 本発明者らは、上記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねてきた結果、TAZ Bの前駆体となり得る新規なTMP B-アセトン結晶の開発に成功した。更に、本発明者らは、TMP Bを含む溶液を濃縮し、これをアセトンに溶解して得られる溶液からTMP B-アセトン結晶を容易に製造でき、効率よく

単離できること、及び該TMP B-アセトン結晶を脱アセトン化处理することによりTMP B結晶を高純度且つ高収率で製造できるという知見を得た。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

本発明は、下記1～22の発明を提供する。

- 5 1. TMP B-アセトン結晶。
2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、格子面間隔 $11.24 \sim 12.44 \text{ \AA}$ にピークを有する上記1に記載の結晶。
3. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶。
- 10 d (格子面間隔)
 - $11.24 \sim 12.44$
 - $8.41 \sim 9.30$
- 15 4. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶。
- d (格子面間隔)
 - $11.24 \sim 12.44$
 - 20 $8.41 \sim 9.30$
 - $7.11 \sim 7.87$
 - $5.62 \sim 6.22$
 - $3.78 \sim 5.12$
- 25 5. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶。
- d (格子面間隔)
 - $11.248 \sim 12.433$
 - $8.413 \sim 9.298$

7. 1 1 9 ~ 7. 8 6 8
5. 6 2 1 ~ 6. 2 1 3
4. 6 3 2 ~ 5. 1 1 9
4. 5 4 8 ~ 5. 0 2 6
5 4. 4 5 7 ~ 4. 9 2 6
4. 2 0 6 ~ 4. 6 4 8
4. 1 3 2 ~ 4. 5 6 7
3. 7 3 8 ~ 4. 1 3 1
3. 7 8 5 ~ 4. 1 8 3
- 10 6. TMP B / アセトンのモル比が 1 / 1 である上記 1 ~ 5 のいずれかに記載の結晶。
7. (A) TMP B を含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、
(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、及び
(C) 得られるアセトン溶液から TMP B - アセトン結晶を析出させる工程
15 を含む、TMP B - アセトン結晶の製造方法。
8. (A) 工程の有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素溶媒である上記 7 に記載の製造方法。
9. 前記ハロゲン化炭化水素溶媒がジクロロメタンである上記 8 に記載の製造方法。
- 20 10. (A) 工程において、TMP B 1 k g を基準にして、有機溶媒量を 1. 5 リットル程度以下に減少させる上記 7 ~ 9 のいずれかに記載の製造方法。
11. (B) 工程において、濃縮物中の TMP B 1 k g を基準にして、アセトンを 1. 5 ~ 5 リットル程度使用する上記 7 ~ 10 のいずれかに記載の製造方法。
- 25 12. アセトン溶液を冷却することにより TMP B - アセトン結晶を析出させる上記 7 ~ 11 のいずれかに記載の製造方法。
13. アセトン溶液に TMP B - アセトン結晶の貧溶媒を加えることにより該結晶を析出させる上記 7 ~ 11 のいずれかに記載の製造方法。
14. 前記貧溶媒が、炭素数 4 ~ 8 の脂肪族炭化水素、炭素数 4 ~ 8 の脂環

式炭化水素及び炭素数 2 ～ 10 のアルキルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である上記 13 に記載の製造方法。

5 15. 前記貧溶媒が、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジ-*n*-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル及びジイソブチルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である上記 14 に記載の製造方法。

16. 前記貧溶媒が *n*-ヘキサンである上記 15 に記載の製造方法。

17. TMPB-アセトン結晶を、溶媒中、酸化剤と反応させる工程を含む、TAZB の製造方法。

10 18. 前記酸化剤が、過マンガン酸、過ヨウ素酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、*m*-クロル過安息香酸及びこれらのアルカリ金属塩並びに過酸化水素からなる群より選ばれた少なくとも 1 種である上記 17 に記載の製造方法。

15 19. TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理する工程を含む、TMPB 結晶の製造方法。

20. TMPB-アセトン結晶は、減圧下に脱アセトン化処理される、上記 19 に記載の製造方法。

21. 脱アセトン化処理を 1 ～ 10 kPa 程度の減圧下、20℃程度以上行う、上記 20 に記載の製造方法。

20 22. (A) TMPB を含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、
(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、
(C) 得られるアセトン溶液から TMPB-アセトン結晶を析出させる工程、
及び

25 (D) TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理する工程
を含む、TMPB 結晶の製造方法。

TMPB-アセトン結晶

本発明の TMPB-アセトン結晶は、例えば、上記 (A) ～ (C) 工程を経ることにより製造される。

A工程

本工程は、TMP Bを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程である。

本工程で使用されるTMP Bを含む有機溶媒溶液は、公知の方法に従って得られるTMP Bを含む反応溶液を包含する。

- 5 有機溶媒としては、TMP Bの製造反応に使用される溶媒又はTMP Bの抽出に用いられる有機溶媒であってもよい。好ましい有機溶媒は疎水性有機溶媒である。このような疎水性有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロプロパン、1, 1, 2-トリクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が
- 10 挙げられる。これらの中でもジクロロメタンが特に好ましい。

TMP Bを含む有機溶媒溶液の濃縮は、公知の方法により行われる。濃縮は、減圧下で行うのが好ましく、例えば、25～80 kPa程度の減圧下で行うのがよい。

- 15 本発明において、有機溶媒溶液の濃縮とは、有機溶媒が完全に除去されるまでの濃縮及び有機溶媒が濃縮物中に残存している部分的な濃縮の両方を含む。一般的には、TMP B 1 kgを基準にして、有機溶媒量が1.5リットル程度以下に濃縮することで十分である。晶析効率の観点から、TMP B 1 kgを基準にして、好ましくは0.15～0.7リットル程度、より好ましくは0.2～0.5リットル程度に濃縮する。

20 B工程

本工程は、上記A工程で得られる濃縮物をアセトンに溶解させる工程である。

- 本工程においては、アセトンの使用量を濃縮物中のTMP B 1 kgを基準として、1.5～5リットル、好ましくは2～4リットル、更に好ましくは
- 25 2.2～3リットルとすればよい。濃縮物中に有機溶媒が残存する場合、有機溶媒量が使用するアセトン量に対し容積比で1/3以下、好ましくは1/4以下となるようにアセトンを使用するのが好ましい。

本工程において上記濃縮物をアセトンに溶解するに当たり、加温して溶解させる場合には、TMP Bの安定性を考慮して40℃程度までとし、長時間

の加温を避けるのが好ましい。

C工程

本工程は、上記B工程で得られるアセトン溶液からTMPB-アセトン結晶を析出させる工程である。

- 5 晶析には、通常行われている一般的な晶析方法を広く適用できる。晶析は、例えば、アセトン溶液を冷却するか、アセトン溶液にTMPB-アセトン結晶の貧溶媒を添加することにより行われる。

アセトン溶液を冷却して結晶を析出させる場合には、アセトン溶液を通常10℃程度以下、好ましくは0℃程度以下に冷却するのがよい。

- 10 TMPB-アセトン結晶の貧溶媒としては、TMPBに対する溶解能が弱く、アセトンと相溶性を有する溶媒を広く使用することができる。

このような貧溶媒としては、例えば、炭素数4～8の脂肪族炭化水素、炭素数4～8の脂環式炭化水素、炭素数2～10のアルキルエーテル等を挙げることができる。これらの貧溶媒は、1種単独で又は2種以上混合して使用

15 される。

炭素数4～8の脂肪族炭化水素及び炭素数4～8の脂環式炭化水素の具体例としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

- 20 炭素数2～10のアルキルエーテルの具体例としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジイソブチルエーテル等が挙げられる。

上記貧溶媒の中でも、炭素数4～8の脂肪族炭化水素が好ましく、n-ヘキサンがより好ましい。

- 25 貧溶媒の使用量は、特に限定されるものではないが、晶析効率及び作業性を考慮すると、アセトン溶液中のアセトン1リットル当たり、通常0.1～20リットル程度、好ましくは0.5～5リットル程度とすればよい。

晶析温度は、通常56℃程度以下、好ましくは-78～30℃程度、更に好ましくは-30～10℃程度とすればよい。

上記で晶析したTMPB-アセトン結晶は、公知の濾過方法により、アセ

トン溶液から単離され得る。

このようにして得られたTMPB-アセトン結晶は、TMPBとアセトンとのモル比が1 : 1であり、特有のX線粉末回折パターンを有している。

5 本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、格子面間隔 $11.24 \sim 12.44 \text{ \AA}$ にピークを有している。

好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有している。

10 d (格子面間隔)

$11.24 \sim 12.44$

$8.41 \sim 9.30$

より好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、
15 下記の各格子面間隔にピークを有している。

d (格子面間隔)

$11.24 \sim 12.44$

$8.41 \sim 9.30$

$7.11 \sim 7.87$

20 $5.62 \sim 6.22$

$3.78 \sim 5.12$

特に好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、
下記の各格子面間隔にピークを有している。

25 d (格子面間隔)

$11.248 \sim 12.433$

$8.413 \sim 9.298$

$7.119 \sim 7.868$

$5.621 \sim 6.213$

4. 6 3 2 ~ 5. 1 1 9
4. 5 4 8 ~ 5. 0 2 6
4. 4 5 7 ~ 4. 9 2 6
4. 2 0 6 ~ 4. 6 4 8
5 4. 1 3 2 ~ 4. 5 6 7
3. 7 3 8 ~ 4. 1 3 1
3. 7 8 5 ~ 4. 1 8 3

- 10 X線粉末回折データは、本発明TMPB-アセトン結晶が、公知のTMPB結晶とは全く異なった結晶構造であることを示している。¹H-NMRスペクトルデータは、TMPBとアセトンとのモル比が1 : 1で、TMPBが存在していることを示している。熱重量分析データは、モル比が1 : 1でTMPBとアセトンとが存在していることを支持し、アセトンの脱離がアセトンの沸点よりも高い温度（83.2℃）で生じていることを示している。これらのことから、本発明TMPB-アセトン結晶は、乾燥が不十分なために
- 15 TMPBにアセトンが単に付着したものではなく、TMPB結晶格子中にアセトンが存在し、それにより包接体を形成していると推察される。

TAZBの製造

- TAZBは、本発明のTMPB-アセトン結晶を、溶媒中で酸化剤と反応させることにより製造される。
- 20 酸化剤としては、公知の酸化剤を広く使用でき、例えば、過マンガン酸、過ヨウ素酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、m-クロル過安息香酸及びこれらのアルカリ金属塩、過酸化水素等を挙げることができる。ここでアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等を挙げることができる。これらの酸化剤は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。
- 25 上記酸化剤は、TMPB-アセトン結晶に対して大過剰量使用してもよいが、通常は該結晶に対して等モル量～5倍モル量程度とすればよい。

使用する溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸、蟻酸等の有機

酸、ピリジン、水等が挙げられる。これらは、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

斯かる溶媒は、TMPB-アセトン結晶1kgに対して、通常0.001～100リットル程度、好ましくは0.01～10リットル程度使用されるが、これらに限定されるものではない。

酸化剤を反応させる時の温度は、特に限定されないが、通常0～60℃程度で十分である。反応時間は、一般に0.5～12時間程度である。

斯くして生成するTAZBは、抽出法、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常行なわれる精製方法によって精製することができる。

10 TMPB結晶の製造

本発明TMPB-アセトン結晶は、大気圧下、室温（20℃）において、非常にゆっくりとTMPB結晶に変化するが、TMPB-アセトン結晶が検出されない程度の高純度TMPB結晶を製造するには、脱アセトン化処理を行うのが好ましい。

15 脱アセトン化処理は、例えば、TMPB-アセトン結晶を減圧下に保持することにより行われる。減圧の程度は、特に制限されないが、例えば、1～10kPa程度、好ましくは1.3～5kPa程度で十分である。更に、TMPB-アセトン結晶の環境温度を通常20℃程度以上、好ましくは30℃程度以上、より好ましくは30～40℃程度に維持するのが好ましい。TMPB-アセトン結晶の環境温度が極端に高くなると、生成するTMPB結晶の劣化が生じる虞がある。

20 処理時間としては、減圧の程度、温度等によって変化するため一概に決められないが、例えば、約4kPa、40℃で6時間以上を要する。

発明の効果

25 本発明TMPB-アセトン結晶の製造方法の特徴の一つは、晶析効率が非常に優れていることである。TMPBがアセトン中でアセトンと一緒にあってTMPBとは異なる包接体を形成し、それによりアセトンに対する溶解度が低下し、TMPB-アセトン結晶がより析出し易くなるものと考えられる。

従って、本発明TMPB-アセトン結晶を製造するに当たり、晶析温度は

特に制限されず、室温程度で十分晶析が行われる。更に、冷却は、他成分の混入又は油状物の分離を生じない。

本発明TMPB-アセトン結晶は、そのままTAZBの製造に供することができる。

5 更に、本発明TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理することにより、TMPB結晶を容易に製造することができる。特に、非常に効率よく取り出すことができるTMPBとアセトンとからなる結晶を形成させ、次いで該結晶を脱アセトン化処理することにより、TMPB結晶を高収率且つ高純度で得ることができる。

10 本発明のTMPB結晶の製造方法によれば、晶析効率の優れたTMPB－アセトン結晶を経由することにより、副生成物であるセファム体を混入させることなく、TMPB－アセトン結晶から容易にTMPB結晶に導くことができる。

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

15 図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得られる結晶のX線粉末回折パターンである。

図2は、実施例8で得られる結晶のX線粉末回折パターンである。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、参考例及び試験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、
20 本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

实施例 1

25 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3-カルボン酸ベンズヒド
リルエステル43.5gを含むジクロロメタン溶液700mlに1, 2, 3-
トリアゾール200ml及び陰イオン交換樹脂(「ダイイオンWA30」、
三菱化学社製)約130mlを加え、40℃で3時間攪拌した。反応終了後、
陰イオン交換樹脂を濾去し、濾液に水200mlを加えてジクロロメタン層
を分液した。得られたジクロロメタン層を水で2回洗浄して、ジクロロメタ
ン溶液600mlを得た。このジクロロメタン溶液を以下「ジクロロメタン
溶液(1)」という。この溶液中には30gのTMPBが含まれていた。

ジクロロメタン溶液(1)を減圧下(60~40 kPa)、40℃以下で濃縮し、除去されたジクロロメタン量が約450mlになった時点で、ジクロロメタン溶液(1)の濃縮液にアセトン250mlを加えた。溶液量が約100mlとなるまで濃縮を継続した。ガスクロマトグラフィーで分析したところ、アセトンは約30ml、ジクロロメタンは約15mlであった。この溶液にアセトンが合計80mlとなるように追加した。このアセトン溶液を以下「アセトン溶液(1)」という。

アセトン溶液(1)を-20℃に冷却し、攪拌した。十分に晶析を行った後、濾過して結晶を取り出し、これをアセトンとn-ヘキサンとの混合液(体積比1:1)80mlで洗浄した。

この結晶は、 ^1H -NMRスペクトルより、TMPBとアセトンとからなる化合物であり、TMPBとアセトンとのモル比が1:1であった。

性状：白色結晶

収量：30g

収率：90% (ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)

^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) :

1. 20 (3H, s), 2. 16 (6H, s), 3. 17 (1H, ABq, $J=16.2\text{Hz}$), 3. 66 (1H, ABq, $J=16.2\text{Hz}$), 4. 58 (1H, ABq, $J=14.7\text{Hz}$), 4. 59 (1H, ABq, $J=14.7\text{Hz}$), 4. 87 (1H, s), 5. 41 (1H, dd, $J=4.2\text{Hz}$, 1.5Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 2-7. 4 (10H, m), 7. 73 (2H, d, $J=3.9\text{Hz}$)

X線粉末回折パターン (モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418\text{\AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターン。以下同様である。)

d (格子面間隔)	相対強度 (I/I_0)
11. 8405	96
8. 8556	84
7. 4935	55
7. 2487	18

13

	6. 5 4 3 8	1 0
	5. 9 1 7 0	3 8
	5. 5 0 0 5	1 0
	4. 8 7 5 6	4 9
5	4. 7 8 6 9	7 6
	4. 6 9 1 5	3 3
	4. 4 2 7 1	1 0 0
	4. 3 4 9 8	7 5
	4. 2 6 3 0	2 6
10	4. 2 1 4 9	2 7
	3. 9 3 4 5	4 2
	3. 6 8 3 7	3 6
	3. 6 0 1 4	1 3
	3. 5 2 8 3	1 8
15	3. 4 3 4 6	2 1
	3. 2 9 9 6	2 8
	3. 2 7 3 4	2 1
	3. 2 0 6 5	1 7
	3. 0 6 4 0	1 3
20	2. 9 8 7 8	1 4
	2. 8 9 5 1	2 9
	2. 8 5 5 4	1 9
	2. 8 4 4 8	2 4

純度：100%（液体クロマトグラフィーにより測定）

25 図1に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

実施例2

実施例1と全く同様にしてアセトン溶液（1）を作製した。

このアセトン溶液（1）を38℃に加熱し、n-ヘキサン80mlを滴下して加えると、結晶が析出した。更にこの溶液を-20℃に冷却し、攪拌し

た。十分に晶析を行った後、濾過して結晶を取り出し、アセトンとn-ヘキサンとの混合液（体積比1：1）80mlで洗浄した。

得られた結晶の¹H-NMRスペクトルは実施例1と一致し、TMPB-アセトン結晶であることを確認した。

5 性状：白色結晶

純度：100%（液体クロマトグラフィーにより測定）

収量：32g

収率：97%（ジクロロメタン溶液（1）中のTMPB基準）。

実施例3～7

10 n-ヘキサンの代わりに下記表1に示す各種貧溶媒を用いる以外は、実施例2と同様にして、TMPB-アセトン結晶を得た。

得られたTMPB-アセトン結晶の¹H-NMRスペクトルは実施例1のそれと一致し、TMPB-アセトン結晶であることを確認した。

15

表1

	貧 溶 媒	収率(ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)
実施例3	シクロヘキサン	80.5%
実施例4	n-ペンタン	81.8%
実施例5	n-オクタン	82.9%
実施例6	ジイソプロピルエーテル	75.1%
実施例7	ジ-n-ブチルエーテル	83.8%

実施例8

20 実施例1で得られたTMPB-アセトン結晶（30g）を40℃、減圧下（4kPa）で8時間静置した。得られた結晶は、¹H-NMRスペクトルよりTMPBであり、該結晶にはTMPB-アセトン結晶は含まれていなかった。

性状：白色結晶

収量：27 g

収率：90%（ジクロロメタン溶液（1）中のTMPB基準）

X線粉末回折パターン：

	d（格子面間隔）	相対強度（I / I ₀ ）
5	9.5016	81
	7.5574	73
	6.3658	20
	5.5623	11
	5.0578	100
10	4.8545	54
	4.7412	56
	4.6866	43
	4.5577	19
	4.4140	34
15	4.3330	44
	4.2308	47
	3.9974	25
	3.7857	10
	3.6777	20
20	3.6014	29
	3.1907	11
	3.0995	11
	2.8483	11

純度：100%（液体クロマトグラフィーにより測定）

25 図2に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

実施例9

実施例2で得られたTMPB-アセトン結晶（32 g）を用い、実施例8と同様に処理した。得られた結晶は¹H-NMRスペクトルよりTMPBであり、¹H-NMRスペクトル及びX線粉末回折パターンは実施例8のそれ

らと一致した。

性状：白色結晶

収量：29 g

収率：97%（ジクロロメタン溶液（1）中のTMPB基準）

5 純度：100%（液体クロマトグラフィーにより測定）

実施例10

10 実施例1と同様にして得られたTMPB-アセトン結晶32gをジクロロメタン240mlに溶解後、酢酸68mlを加えた。次に、この混合物に、混合物の温度が20℃を越えないように過マンガン酸カリウム20.4gを少量ずつ加えた。混合物の温度が40℃を越えないように注意しながら、混合物を3時間攪拌した。反応が完了した後、ジクロロメタン300mlを加えた。得られる混合物を5℃に冷却し、35%過酸化水素水を混合物の色が消失するまで加えた。ジクロロメタン層を分液し、2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタン層を濃縮し、得られた残渣にメタノールを加えることにより結晶化して、目的のTAZBを得た。

収量：29.7 g

収率：96%

純度：100%（液体クロマトグラフィーにより測定）

20 比較例1

実施例1と全く同様に行いジクロロメタン溶液（1）を作製した。

25 ジクロロメタン溶液（1）を減圧下（60～40kPa）40℃で濃縮した。除去されたジクロロメタン量が約420mlになった時点で酢酸エチル86mlを加えた。更に除去された有機溶媒量が120mlになるまで濃縮を続けた。この濃縮液をガスクロマトグラフィーで分析し、ジクロロメタン量が20ml、酢酸エチル量が80mlとなるようにジクロロメタンと酢酸エチルとを加えて希釈した。この希釈液に、その液温を22℃以上に保ちながらn-ヘキサン48mlを加えて、TMPBの結晶を析出させた。

この結晶を濾取し、酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合液（体積比1：1）

80 ml で洗浄し、約 40℃ で減圧乾燥した。

性状：淡黄白色結晶

収量：19 g

収率：63.3%

請求の範囲

1. 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶。
2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、格子面間隔 $11.24 \sim 12.44 \text{ \AA}$ にピークを有する請求の範囲第1項に記載の結晶。
3. (A) 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステルを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、
- 10 (B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、及び
(C) 得られるアセトン溶液から 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を析出させる工程
を含む、 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)
- 15 メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶の製造方法。
4. 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を、溶媒中、酸化剤と反応させる工程
- 20 を含む、 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸1, 1-ジオキシドベンズヒドリルエステルの製造方法。
5. 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を脱アセトン化処理する工程
- 25 を含む、 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。
6. (A) 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステルを含む有機溶媒

溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、

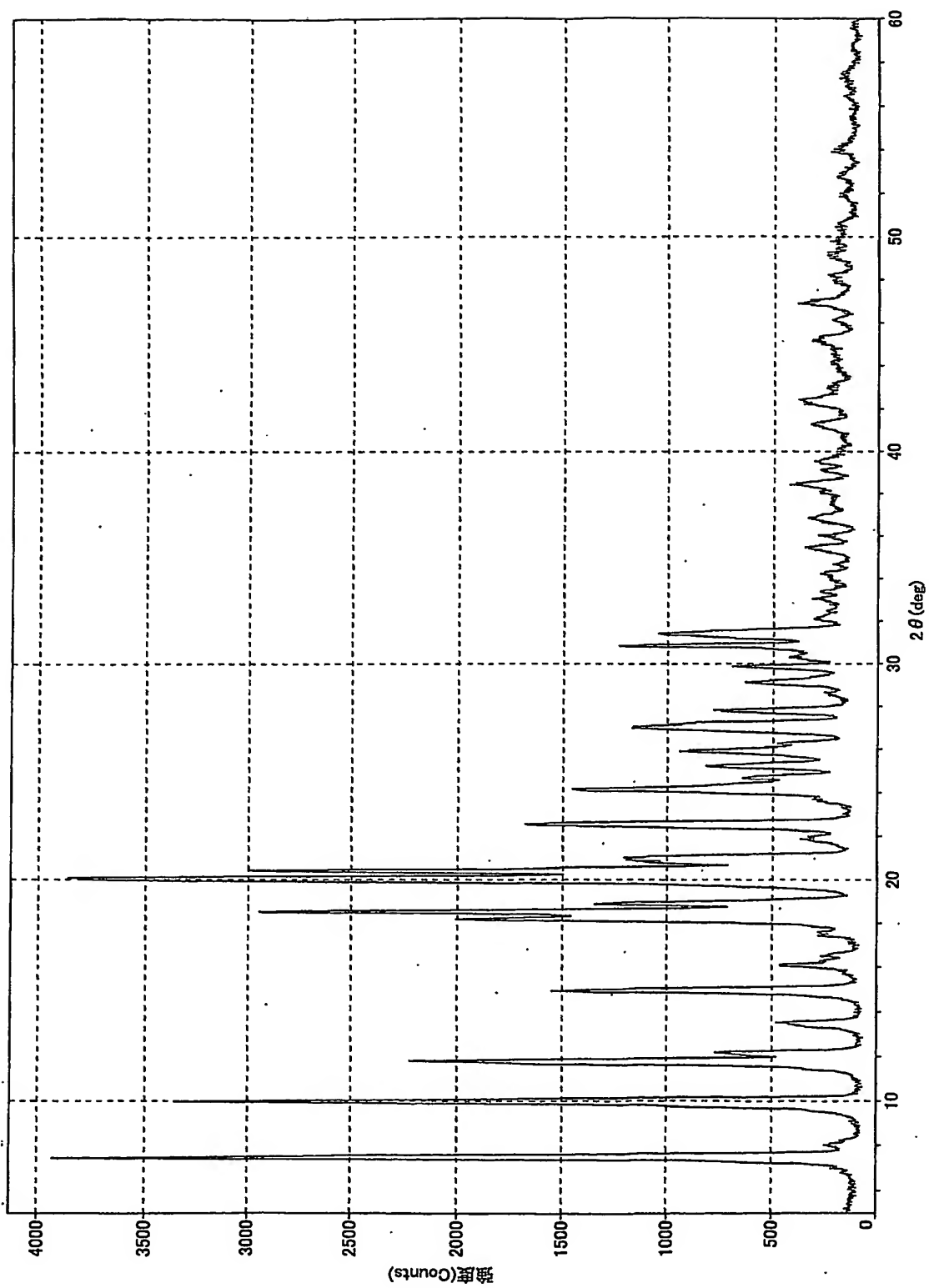
(C) 得られるアセトン溶液から 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリル
5 エステル-アセトン結晶を析出させる工程、及び

(D) 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メ
チル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を
脱アセトン化処理する工程

を含む、2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)
10 メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。

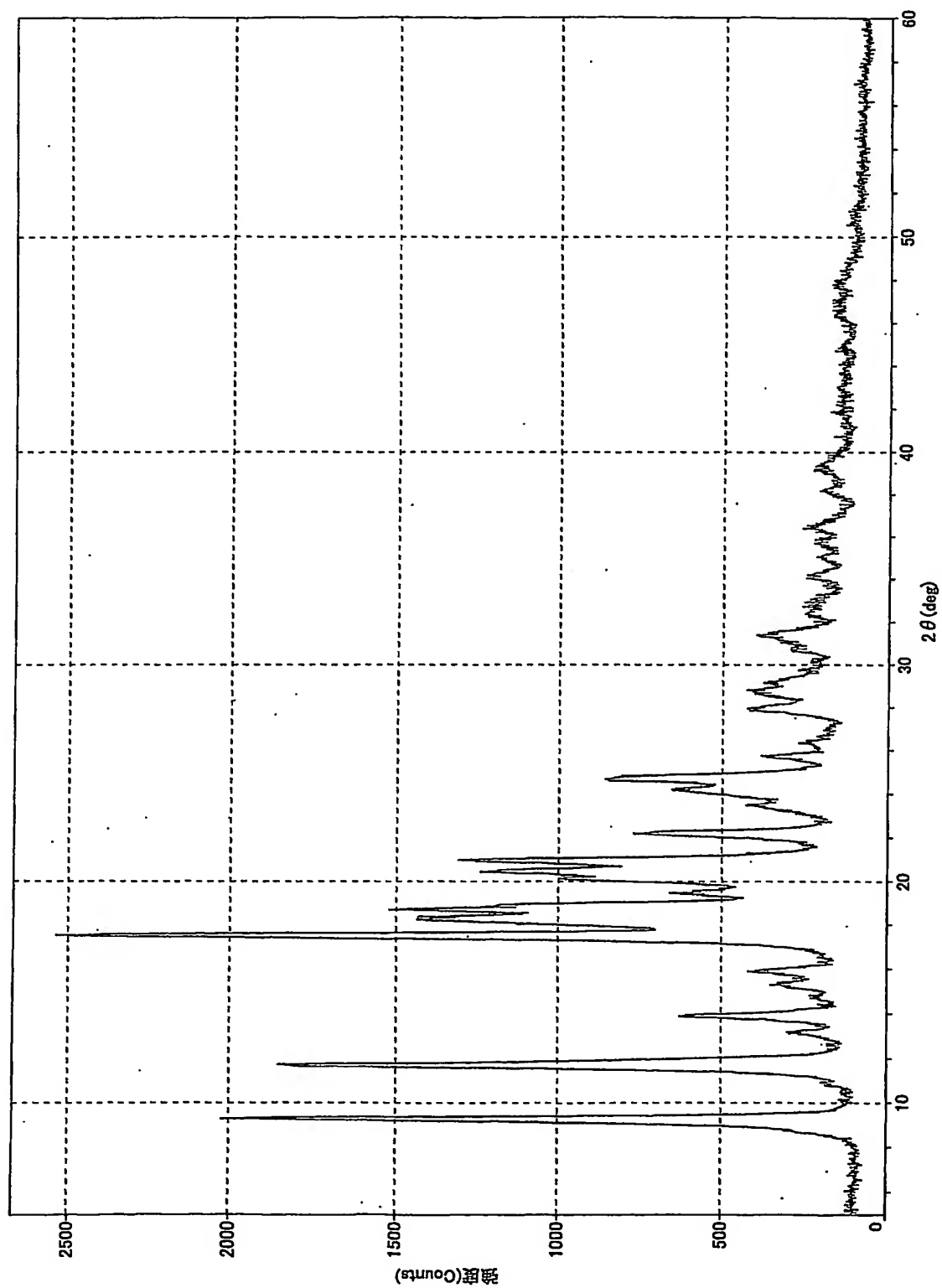
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D499/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D499/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-53581 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), & WO 2002/14325 A1	1-6
A	JP 2002-53582 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), & WO 2002/16371 A1	1-6
A	JP 08-505645 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 June, 1996 (18.06.96), & EP 678095 A	1-6
A	WO 02/092605 A1 (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 21 November, 2002 (21.11.02), & JP 14-338578 A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2004 (05.11.04)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 499/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 499/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-53581 A (大塚化学株式会社) 2002. 02. 19 & WO 2002/14325 A1	1-6
A	JP 2002-53582 A (大塚化学株式会社) 2002. 02. 19 & WO 2002/16371 A1	1-6
A	JP 08-505645 A (大鵬薬品工業株式会社) 1996. 06. 18 & EP 678095 A	1-6
A	WO 02/092605 A1 (大塚化学株式会社) 2002. 11. 21 & JP 14-338578 A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 11. 2004

国際調査報告の発送日

22.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4P

8213

電話番号 03-3581-1101 内線 3492